

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. Juni 2002 (13.06.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/45699 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/70**, [DE/DE]; Untere Grabenstrasse 69a, 56299 Ochtersheim (DE).
A61L 15/00
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP01/13678** (74) **Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter**; Bussardweg 10, 50389 Wesseling (DE).
- (22) Internationales Anmeldedatum:
24. November 2001 (24.11.2001) (81) **Bestimmungsstaaten (national)**: AU, BG, BR, CA, CN, CO, CU, CZ, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, MN, MX, NO, NZ, PH, PL, RU, SG, SK, UA, US, YU, ZA.
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch (84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, PT, SE, TR).
- (30) Angaben zur Priorität:
100 60 550.8 6. Dezember 2000 (06.12.2000) DE **Veröffentlicht:**
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- (71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG** [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): BRACHT, Stefan**

(54) **Title:** TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM COMPRISING THE ACTIVE INGREDIENT OXYBUTYNIN

(54) **Bezeichnung:** TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM MIT DEM WIRKSTOFF OXYBUTYNIN

(57) **Abstract:** The invention relates to a transdermal therapeutic system (TTS) for administering the active ingredient oxybutynin, comprising an essentially steam-impermeable backing layer (1), at least one adhesive matrix layer (2, 3) which is connected thereto and a detachable protective film (4). The inventive system is characterised in that said matrix layer comprises two immiscible phases, i.e. an inner and an outer phase. Said inner phase (2) contains the active ingredient oxybutynin base or oxybutynin hydrochloride and is dispersed in the outer phase (3) in the form of drops, and said outer phase is an adhesive produced from hydrocarbon polymers and/or silicon polymers.

(57) **Zusammenfassung:** Ein transdermales therapeutisches System (TTS) zur Verabreichung des Wirkstoffs Oxybutynin, welches eine im wesentlichen wasserdampfundurchlässige Rückschicht (1), mindestens eine damit verbundene, haftklebende Matrixschicht (2, 3) und eine wiederablösbare Schutzfolie (4) aufweist, ist dadurch gekennzeichnet, dass die genannte Matrixschicht zwei nicht miteinander mischbare Phasen, nämlich eine innere und eine äussere Phase, umfasst, wobei die innere Phase (2) den Wirkstoff Oxybutynin-Base oder Oxybutynin-Hydrochlorid enthält und tröpfchenförmig in der äusseren Phase (3) dispergiert ist, und wobei die äussere Phase ein auf der Basis von Kohlenwasserstoff-polymere oder/und Silikonpolymeren hergestellter Haftkleber ist.

WO 02/45699 A2

Transdermales therapeutisches System mit dem Wirkstoff Oxybutynin

Die vorliegende Erfindung betrifft transdermale therapeutische Systeme (TTS) zur Verabreichung des Wirkstoffs Oxybutynin. Sie betrifft ferner ein Herstellungsverfahren für Oxybutynin enthaltende Wirkstoffschichten von transdermalen therapeutischen Systemen.

Oxybutynin ist ein Anticholinergikum und Spasmolytikum, das vor allem zur Behandlung von Blasenfunktionsstörungen, insbesondere von Harndrang, Inkontinenz oder Nykturie, verwendet wird. Gewöhnlich wird dieser Wirkstoff als Oxybutynin-Hydrochlorid oral verabreicht, beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln oder Syrup.

Daneben sind in der Literatur auch transdermale therapeutische Systeme beschrieben worden, welche die Verabreichung dieses Wirkstoffs über die Haut ermöglichen sollen. Beispielshaft wird hierzu auf die Patentschriften der Fa. ALZA (US 5,500,222, US 5,411,740, US 5,900,250 und EP 721 349), der Fa. Theratech (US 5,834,010) und der Schwarz Pharma AG (DE 198 12 413 C1) verwiesen.

Jedoch wurde in der Mehrzahl dieser Patentschriften die Notwendigkeit konstatiert, daß zur Erzielung therapeutisch wirksamer Absorptionsraten von Oxybutynin durch die Haut ein permeationsverbessernder Zusatz (Enhancer) im TTS anwesend sein muß. Als Enhancer wurden dabei folgende Substanzen vorgeschlagen: Monoglyceride oder Fettsäuren (US 5,500,222, US 5,411,740,), ein Gemisch aus Monoglyceriden und Lactat-Estern (US 5,900,250) oder Triacetin (US 5,834,010).

Der Einsatz von Enhancern ist jedoch mit einem erhöhtem Risiko von Hautreizungen verbunden. Allgemein gilt, daß der Zusatz von Enhancern möglichst vermieden werden sollte, wenn sich die erforderlichen transdermalen Absorptionsraten auch ohne einen solchen Zusatz erzielen lassen.

Zwar konnte in DE 198 12 413 C1 gezeigt werden, daß die erforderlichen Flußraten auch mit einem transdermalen System ohne Enhancerzusatz erreicht werden können. Allerdings sind die dort beschriebenen Systemaufbauten auf die Heißschmelz-
5 technologie ausgerichtet. Diese Enhancer-freien Formulierungen werden auf der Basis ammoniogruppenhaltiger (Meth-) Acrylatpolymere hergestellt. Das dabei eingesetzte Heißschmelzverfahren macht den Zusatz von Weichmachern, in diesem Fall aus der Gruppe der Citronensäure-Ester, erforderlich. Dies
10 stellt eine starke Einschränkung dar, weil die deutliche Mehrzahl von TTS-Marktprodukten und die dafür vorhandenen Produktionsstätten auf die lösemittel-basierte Produktion ausgerichtet sind, und nicht auf die Heißschmelztechnologie.

15 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, transdermale therapeutische Systeme für die Verabreichung von Oxybutynin bereitzustellen, mit denen therapeutisch wirksame Absorptionsraten erreicht werden können, ohne daß ein Zusatz von permeationsfördernden Substanzen (Enhancern) notwendig
20 ist, und die auf der Basis lösemittelhaltiger Prozesse wirtschaftlich und in großem Maßstab produziert werden können und nicht den Einsatz von Heißschmelzverfahren erfordern.

Diese Aufgabe konnte durch den in Anspruch 1 beschriebenen, überraschend einfachen Systemaufbau gelöst werden; weitere
25 besonders nützliche Ausführungsformen sind in den Unteransprüchen beschrieben.

Die erfindungsgemäßen TTS mit den im Oberbegriff des Anspruchs 1 genannten Merkmalen sind dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens eine wirkstoffhaltige Matrixschicht auf-
30 weisen, die im wesentlichen aus zwei nicht miteinander mischbaren Phasen (2, 3) aufgebaut ist. Dabei handelt es sich um eine innere und eine äußere Phase, wobei die innere Phase (2) den Wirkstoff Oxybutynin-Base oder Oxybutynin-Hydrochlorid
35 enthält und tröpfchenförmig in der äußeren Phase (3) dispergiert ist. Die äußere Phase ist ein auf der Basis von Kohlen-

wasserstoffpolymeren oder/und Silikonpolymeren hergestellter Haftkleber.

Eine weitere Ausführungsform sieht vor, daß in der inneren
5 Phase neben Oxybutynin auch dessen pharmakodynamisch aktiver Hauptmetabolit Desethyloxybutynin enthalten ist. Vorzugsweise sind Oxybutynin und Desethyloxybutynin in einem Gewichtsverhältnis von 1:10 bis 10:1 enthalten.

Des weiteren wird bevorzugt, daß Oxybutynin und, sofern im
10 TTS enthalten, auch Desethyloxybutynin zu mindestens 90 % als (S)-Enantiomer vorliegen.

Bevorzugt liegt der/die Wirkstoff(e) in gelöster Form vor, wobei mindestens 50 Gew.-% des Wirkstoffs gelöst sind, besonders bevorzugt 90-100 %.

Durch den erfindungsgemäßen Aufbau der Matrix aus zwei Phasen, wobei die Wirkstofflösung oder wirkstoffhaltige Zubereitung tröpfchenförmig in einer umgebenden Polymerphase dispergiert bzw. emulgiert ist, kann eine optimale Ausschöpfung der
20 thermodynamischen Aktivität des Wirkstoffs erreicht werden. Dies hat zur Folge, daß ein Zusatz von Enhancer-Substanzen nicht erforderlich ist, um ausreichende Hautpermeationsraten zu erzielen.

25 Der Aufbau eines erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems ist beispielhaft in Fig. 1 dargestellt (Schnittdarstellung). Der/die Wirkstoff(e) bzw. die Wirkstofflösung (gegebenenfalls in Kombination mit einem Binderpolymer) bildet die innere Phase (2) und befindet sich tröpfchenförmig verteilt in einer umgebenden, haftklebenden äußeren Phase (3). Das System ist auf der hautabgewandten Seite mit einer vorzugsweise wasserdampfundurchlässigen Rückschicht (1) sowie auf der Hautkontaktseite mit einer wiederablösbaren
30 Schutzschicht (4) ausgestattet. Dieser beispielhafte Grundtyp kann auf verschiedene Weise, wie nachfolgend beschrieben, abgewandelt werden. Ebenso können die TTS in unterschiedlichen
35

geometrischen Flächenformen hergestellt werden, z. B. rund, oval oder länglich.

Im einfachsten Fall besteht die innere Phase (2) ausschließlich aus der flüssigen Wirkstofflösung oder -dispersion. Dies entspricht einer tröpfchenförmigen Verteilung des Wirkstoffs innerhalb einer mit dem Wirkstoff übersättigten äußeren Phase und stellt seine maximale thermodynamische Aktivität sicher. Besonders bevorzugt ist jedoch eine Ausführungsform, bei der die wirkstoffhaltige innere Phase (2) einen Zusatz eines oder mehrerer Bindemittel (auch Verdickungsmittel genannt) enthält. Auf diese Weise kann verhindert werden, daß der Wirkstoff aus der tröpfchenförmigen inneren Phase sich an den Grenz- bzw. Oberflächen der Matrixschicht anreichert, wodurch die Klebkraft der haftklebenden Matrixschicht beeinträchtigt werden könnte. Zudem würde die an den Grenzflächen austretende Wirkstofflösung unerwünschterweise als Trennmittel wirken, so daß diese Schichten nicht mehr mit Folien, z. B. PET-Folien als Rückschicht (1), laminiert werden könnten.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß dieses Phänomen besonders wirksam durch einen Zusatz bestimmter Polymere als Binde- bzw. Verdickungsmittel zu der inneren Phase (2) unterdrückt oder vollständig verhindert werden kann. Unter diesen Voraussetzungen können mindestens 5 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 25 Gew.-% des Wirkstoffs Oxybutynin in die Matrix eingearbeitet werden, ohne daß es zu einem Ausschwitzen oder Austreten des Wirkstoffs an der Oberfläche der Wirkstoffmatrix kommt.

Andererseits sollte der Polymerzusatz zu der inneren Phase (2) in möglichst geringer Menge erfolgen, vorzugsweise sollte sein Anteil höchstens dem Gewichtsanteil des enthaltenen Oxybutynins entsprechen. Durch einen zu hohen Anteil an Bindemittel-Polymer in der inneren Phase könnte die thermodynamische Aktivität des Wirkstoffs aufgrund seiner Löslichkeit in dem Bindemittel unnötigerweise herabgesetzt werden. Vorzugsweise ist das Binde- oder Verdickungsmittel in einem Anteil

von mindestens 10 Gew.-%, vorzugsweise von 10-50 Gew.-% vorhanden, bezogen auf die innere Phase.

Die innere Phase der erfindungsgemäßen, aus zwei Phasen aufgebauten Matrixschicht enthält mindestens 25 Gew.-%, vorzugsweise mindestens 50 Gew.-% und besonders bevorzugt mehr als 70 Gew.-% Oxybutynin, gegebenenfalls in Kombination mit Desethyloxybutynin.

Als Binde- bzw. Verdickungsmittel, welche die oben beschriebenen Vorteile haben, eignen sich insbesondere Polymere aus der Gruppe der Acrylat-Copolymere und der Methacrylat-Copolymere, vorzugsweise basische Polymere, z. B. (Meth)acrylat-Copolymere mit einem Gehalt an Aminogruppen. Besonders bevorzugt wird ein Poly(meth)acrylatcopolymer aus neutralen Methacrylsäureestern und Dimethylaminoethylmethacrylat verwendet; ein solches wird unter der Bezeichnung Eudragit E von der Firma Röhm Pharma vertrieben.

Ferner eignen sich als Binde- bzw. Verdickungsmittel insbesondere auch neutrale (Meth)acrylat-Copolymere, beispielsweise ein Copolymerisat auf der Basis von Methacrylsäuremethylester und Methacrylsäurebutylester (z. B. Plastoid B; Hersteller: Röhm Pharma), oder carboxylgruppenfreie Polyacrylat-haftkleber (z. B. Durotak 387-2516; Fa. National Starch). Schließlich können zwei oder mehrere der genannten Polymere auch als Kombination oder Gemisch in der inneren Phase vorhanden sein.

Grundsätzlich ist bei der Auswahl des Binderpolymers bzw. der Binderpolymere darauf zu achten, daß in dem Rezepturansatz eine stabile Dispersion bzw. Emulsion mit geringen Tröpfchengrößen der wirkstoffhaltigen inneren Phase erhalten wird. Dies wird durch geringe Grenzflächenenergien zwischen den Polymeren der inneren und der äußeren Phase begünstigt.

Die äußere, haftklebende Phase (3) ist vorzugsweise aus reinen Kohlenwasserstoffpolymeren oder/und aus Silikonpolymeren zusammengesetzt. Als Kohlenwasserstoffpolymere können beispielsweise Polyisobutylen, Polyisopren, Polybuten sowie

Block-Copolymere der Typen Styrol-Isopren-Styrol und Styrol-Butadien-Styrol verwendet werden. Zur Optimierung der haftklebenden Eigenschaften können Tackifier aus der Gruppe der Haft- oder Weichharze zugesetzt werden.

5 Alternativ kann die äußere Phase basierend auf haftklebenden Silikonpolymeren hergestellt werden; besonders bevorzugt sind dabei aminresistente Polydimethylsiloxane.

10 Die Erfindung schließt ferner auch solche Ausführungsformen mit ein, bei denen die äußere Phase eine Kombination von mindestens zwei unterschiedlichen Polymertypen enthält.

15 Die äußere Phase weist haftklebende Eigenschaften auf und dient der Verankerung des Systems auf der Haut; sie hat außerdem eine möglichst geringe Löslichkeit für den Wirkstoff, um dessen Freisetzung nicht zu behindern. Polymere aus der Gruppe der reinen Kohlenwasserstoffe bzw. der Silikone zeichnen sich durch eine besonders niedrige Löslichkeit für den Wirkstoff Oxybutynin-Base aus.

20 Nach einer bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß die äußere Phase im wesentlichen aus einer Mischung von mindestens zwei verschiedenen Polyisobutylenen besteht, die mindestens zwei unterschiedliche Molekulargewichte aufweisen.

25 Des weiteren ist im Falle der Verwendung von Silikonhaftklebern eine bevorzugte Ausführungsform vorgesehen, bei welcher die äußere Phase im wesentlichen aus einer Mischung von mindestens zwei verschiedenen Silikonhaftklebern besteht, die mindestens zwei unterschiedlich hohe Anfangsklebrigkeiten aufweisen.

30 Besonders bevorzugt sind solche Ausführungsformen der erfindungsgemäßen TTS, bei welchen die wirkstoffhaltigen Matrixschicht(en) keine Enhancersubstanzen enthalten, so daß das Risiko des Auftretens von Hautreizungen verringert oder ausgeschaltet wird. Derartige oxybutyninhaltige TTS sind im wesentlichen frei von Enhancersubstanzen, d. h. der Gehalt an

solchen Substanzen beträgt weniger als 0,1 Gew.-%, bezogen auf die Matrixschicht.

Gewöhnlich erfolgt die Befestigung der erfindungsgemäßen TTS
5 vermittels der haftklebenden Eigenschaften der äußeren Phase. Bedarfsweise kann das System aber auch mit einem wirkstoff-
freien haftklebenden Überpflaster zur besseren Fixierung auf
der Haut versehen werden; hierfür geeignete Möglichkeiten
sind dem Fachmann auf dem Gebiet der TTS bekannt.

10 Weiterhin kann es von Vorteil sein, wenn zwischen der haut-
seitigen Abgabeseite der Matrixschicht und der ablösbaren
Schutzschicht eine weitere, die Abgabe des Wirkstoffs steu-
ernde oder/und die Verankerung auf der Haut verbessernde
Schicht angebracht ist, beispielsweise eine die Wirkstoffab-
15 gabe steuernde Membran. Hierfür geeignete Mittel und Methoden
sind dem Fachmann bekannt.

Als wirkstoffundurchlässige Rückschicht (1), welche die Wirk-
stoffmatrix auf der hautabgewandten Seite bedeckt, eignen
20 sich vor allem Polyesterfolien, welche sich durch besondere
Festigkeit auszeichnen, darüber hinaus aber auch nahezu be-
liebige andere hautverträgliche Kunststofffolien, wie z. B.
Polyvinylchlorid, Ethylenvinylacetat, Vinylacetat, Polyethy-
len, Polypropylen, Polyethylenterephthalat, Cellulosederiva-
25 te und viele andere mehr. Vorzugsweise sind die verwendeten
Folien wasserdampfundurchlässig.

Im Einzelfall kann die Rückschicht mit einer zusätzlichen
Auflage versehen werden, z. B. durch Bedampfung mit Metallen
oder anderen diffusionssperrenden Zusatzstoffen wie Silicium-
30 dioxid, Aluminiumoxid oder ähnlicher Stoffe, die dem Fachmann
bekannt sind.

Für die ablösbare Schutzfolie (4) können dieselben Materiali-
en verwendet werden wie für die Rückschicht, vorausgesetzt,
35 daß sie durch geeignete Oberflächenbehandlung, wie z. B. Si-
likonisierung, ablösbar ist. Es können aber auch andere ab-
lösbare Schutzschichten, wie Polytetrafluorethylen-

behandeltes Papier, Cellophan, Polyvinylchlorid, oder ähnliche verwendet werden.

Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen TTS werden die Polymere der inneren bzw. der äußeren Phase in einem Lösungsmittel gelöst, wobei der inneren Phase zusätzlich Oxybutynin, gegebenenfalls in Kombination mit Desethyloxybutynin, beige-
mischt wird. Anschließend werden die Polymerlösungen der inneren bzw. äußeren Phase miteinander unter Rühren vermischt, so daß eine stabile Emulsion erzeugt wird. Die so erhaltene Emulsion wird auf eine Trägerfolie beschichtet und getrocknet.

Als Lösungsmittel für die Polymere der äußeren Phase werden dabei vorzugsweise niedermolekulare Kohlenwasserstoffe (z. B. n-Hexan, Cyclohexan, n-Heptan, n-Octan) und als Lösungsmittel für die Polymere der inneren Phase vorzugsweise kurzkettige Alkohole, besonders bevorzugt Ethanol oder Isopropanol verwendet. Unter diesen Bedingungen werden besonders stabile Emulsionen erhalten. Auch Gemische der genannten Lösungsmittel können verwendet werden, z.B. Gemische der genannten Alkohole mit Ethylacetat oder anderen Essigsäurealkylestern.

Beispiele

Die Herstellung der erfindungsgemäßen TTS bzw. darin enthaltener Matrixschichten wird anhand nachfolgender Beispielformulierungen beschrieben; ferner werden die mit diesen Formulierungen experimentell ermittelten Wirkstofffreisetzungsraten dargestellt (Fig. 2 und 3).

Beispielformulierungen:

10 Oxybutynin-Base wurde aus Oxybutynin Hydrochlorid (Fa. Denk Feinchemie) isoliert. Dazu wurde die wäßrige Lösung des Hydrochlorides auf einen pH-Wert von 10-11 eingestellt und die freie Base mit Diethylether extrahiert. Die Etherphase wurde über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Stickstoffstrom bis zur Gewichtskonstanz eingeengt.

Die in Tabelle 1 genannten Beispielrezepturen wurden als Lösungen in organischen Lösungsmitteln verarbeitet. Die Rohstoffe Oppanol B10 und B100 wurden in geeigneten Mengen von Benzin gelöst, Bio PSA 4301 wurde in der von Dow Corning gelieferten Form als Lösung in n-Heptan eingesetzt.

20 Eudragit E 100 wurde als Lösung in Ethanol verwendet, Plasto-
id B in Ethanol/Ethylacetat 1:1 (m/m) angesetzt und Durotak 387-2516 in der vom Hersteller National Starch gelieferten Form einer Lösung verwendet.

Bei Oppanol B10 und B100 handelt es sich um Polyisobutylene (Fa. BASF), bei Bio PSA 4301 um einen Haftkleber auf Silikonbasis. Oppanol bzw. Bio PSA bilden die äußere Phase der Matrixschicht.

30 Die Angaben in Tab. 1 bezeichnen die jeweiligen Anteile in Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der getrockneten Matrixschicht.

Tabelle 1

	Beispiel 1	Beispiel 2	Beispiel 3	Beispiel 4
Oxybutynin	15	15	15	15
Plastoid B	15	-	-	-
Eudragit E	-	15	-	15
Durotak 387-2516	-	-	15	-
Oppanol B10	52,5	52,5	52,5	-
Oppanol B100	17,5	17,5	17,5	-
Bio PSA 4301	-	-	-	70
Gesamt	100	100	100	100
Flächengewicht	85,0 g/m ²	78,0 g/m ²	80,5 g/m ²	85,5 g/m ²

- 5 Die nach gründlichem Rühren mit einem Blattrührer erhaltenen Kleberemulsionen wurden auf silikonisierte Polyesterfolie (PET 100 µm) beschichtet und 10 Min. an der Raumluft sowie 10 Min. bei 80°C in einem Ablufttrockenschrank getrocknet. Die erhaltenen Filme besaßen die in Tabelle 1 genannten, nahezu identischen Flächengewichte.

Die Untersuchungen zur Permeation von Oxybutynin wurden in modifizierten Franz-Zellen an exzidiierter Humanhaut bei 32°C durchgeführt. Als Akzeptorflüssigkeit wurde eine wäßrige Pufferlösung pH 5,5 verwendet. Alle Angaben beruhen auf n=3 Hautproben.

Die in den Figuren 2 und 3 zusammengefaßten Ergebnisse stammen jeweils von Hautproben desselben Hautspenders. Dargestellt ist jeweils die Humanhautpermeation (kumulativ) von Oxybutynin, berechnet als Oxybutynin-Hydrochlorid.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen erzielen durchgängig Absorptionsraten, die eine transdermale Therapie mit Oxybutynin bei Pflastergrößen von nicht mehr als 30 cm² möglich erscheinen lassen.

Insbesondere die Beispiele 2 und 4 zeigen kurze Lagtimes bis zum Erreichen einer konstanten Wirkstoffabgabe durch die Haut in vitro.

5 Dabei wurden im Steady State Fluxwerte bis zu $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \times \text{h}^{-1}$ erzielt.

Somit konnte gezeigt werden, daß mit den erfindungsgemäßen, Oxybutynin enthaltenden TTS ausreichende Wirkstoffabgaberraten erzielt werden können, ohne daß hierbei ein Zusatz von Enhancer-Substanzen erforderlich ist.

10

Ansprüche

1. Transdermales therapeutisches System (TTS) zur Verabreichung des Wirkstoffs Oxybutynin, welches eine im wesentlichen wasserdampfundurchlässige Rückschicht (1), mindestens eine damit verbundene, haftklebende Matrixschicht (2, 3) und eine wiederablösbare Schutzfolie (4) aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß die genannte Matrixschicht zwei nicht miteinander mischbare Phasen, nämlich eine innere und eine äußere Phase, umfaßt, wobei die innere Phase (2) den Wirkstoff Oxybutynin-Base oder Oxybutynin-Hydrochlorid enthält und tröpfchenförmig in der äußeren Phase (3) dispergiert ist, und wobei die äußere Phase ein auf der Basis von Kohlenwasserstoffpolymeren oder/und Siliconpolymeren hergestellter Haftkleber ist.
2. TTS nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die innere Phase zusätzlich Desethyloxybutynin enthält.
3. TTS nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß Oxybutynin und Desethyloxybutynin in einem Gewichtsverhältnis von 1:10 bis 10:1 enthalten sind.
4. TTS nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß Oxybutynin und, sofern enthalten, auch Desethyloxybutynin, zu mindestens 90 % Gew.-% als (S)-Enantiomer vorliegen.
5. TTS nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff/die Wirkstoffe zu mindestens 50 Gew.-%, vorzugsweise zu 90-100%, gelöst ist/sind.
6. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die innere Phase (2) einen Zusatz von Bindemittel(n) oder Verdickungsmittel(n) enthält.
7. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die innere Phase (2) einen Gehalt an mindestens einem Polymer als Binde- oder Verdickungsmittel

aufweist, wobei das Polymer vorzugsweise aus der Gruppe der Acrylat- und Methacrylat-Copolymere ausgewählt ist.

8. TTS nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die innere Phase (2) mindestens ein basisches Polymer enthält, vorzugsweise ein (Meth)acrylat-Copolymer mit einem Gehalt an Aminogruppen, besonders bevorzugt ein Poly(meth)acrylat-copolymer aus neutralen Methacrylsäureestern und Dimethylaminoethylmethacrylat.

9. TTS nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß die innere Phase (2) mindestens ein neutrales (Meth)acrylat-Copolymer enthält, vorzugsweise ein Copolymerisat auf der Basis von Methacrylsäuremethylester und Methacrylsäurebutylester, oder einen carboxylgruppenfreien Polyacrylathaftkleber.

10. TTS nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Gewichtsanteil der inneren Phase (2), bezogen auf die haftklebende Schicht, mindestens 15 %, vorzugsweise mindestens 25 % beträgt.

11. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe, bezogen auf die innere Phase (2), mindestens 25 Gew.-%, vorzugsweise mindestens 50 Gew.-% und besonders bevorzugt mehr als 70 Gew.-% beträgt.

12. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die äußere Phase (3) im wesentlichen aus einer Mischung von mindestens zwei verschiedenen Polyisobutylenen besteht, die mindestens zwei unterschiedliche Molekulargewichte aufweisen.

13. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die äußere Phase (3) im wesentlichen aus einer Mischung von mindestens zwei verschiedenen Silikonhafthklebern besteht, die mindestens zwei unterschiedlich hohe Anfangsklebrigkeiten aufweisen.

14. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Haftkleberschicht mindestens 5 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 25 Gew.-% Oxybutynin-Base oder Oxybutynin-Hydrochlorid, gegebenenfalls in Kombination mit Desethyloxybutynin, enthält.

15. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltigen Matrixschicht(en) keine die Hautpermeation fördernden Zusatzstoffe (Enhancer) enthält/enthalten.

16. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die der Haut zugewandte Seite der Matrixschicht mit einer die Abgabe des Wirkstoffs steuernden Schicht und/oder einer die Verankerung auf der Haut verbessernden Schicht versehen ist.

17. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es auf der Basis von Polymerlösungen hergestellt ist.

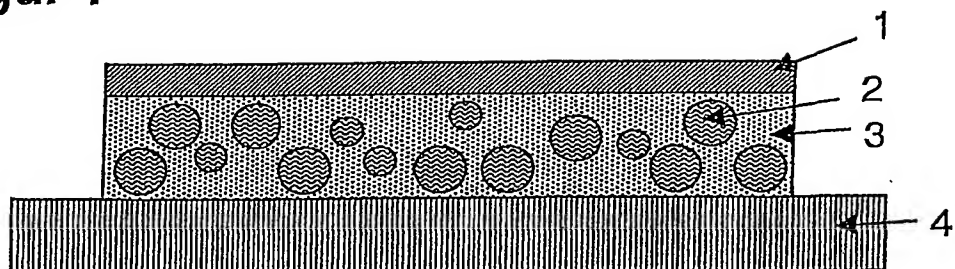
18. Verfahren zur Herstellung einer Oxybutynin enthaltenden Matrixschicht eines TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, welches auf der Verwendung von Polymerlösungen beruht, dadurch gekennzeichnet, daß

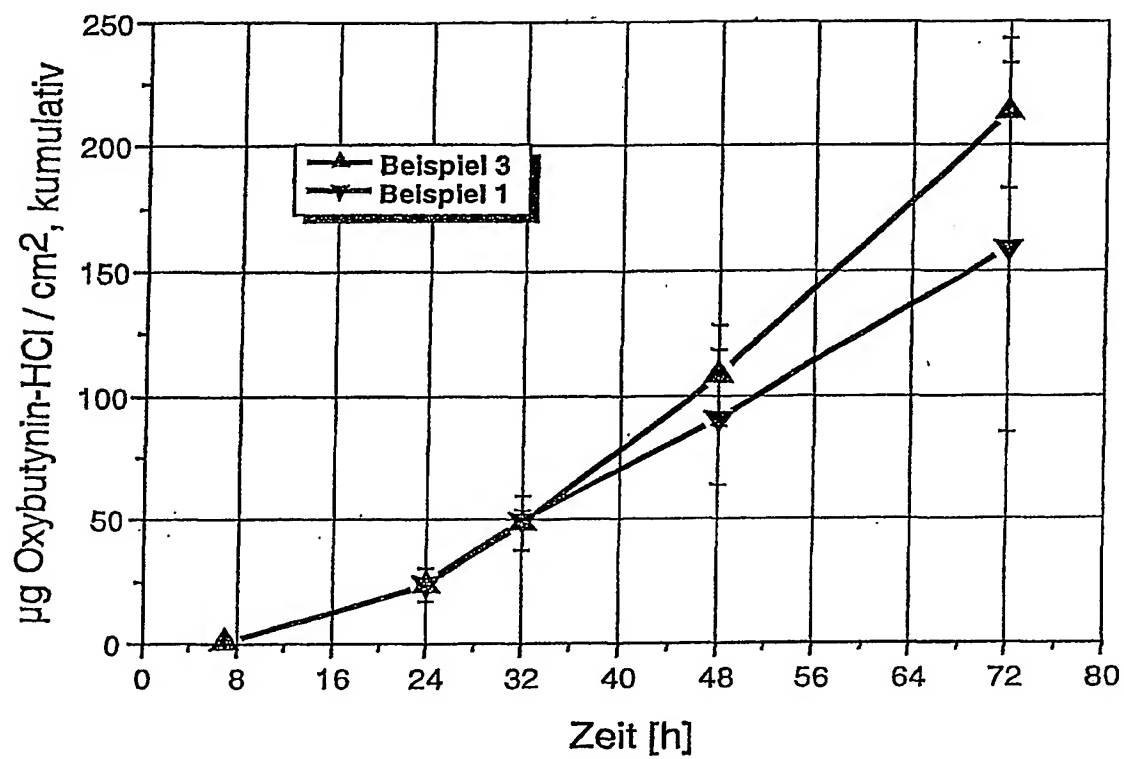
a) das/die Polymer(e) der inneren (2) bzw. äußeren (3) Phase in gelöster Form vorliegen bzw. in einem Lösungsmittel gelöst werden, wobei als Lösungsmittel für die Polymere der äußeren Phase vorzugsweise niedermolekulare Kohlenwasserstoffe und als Lösungsmittel für die Polymere der inneren Phase vorzugsweise kurzkettige Alkohole, besonders bevorzugt Ethanol oder Isopropanol, oder Ethylacetat, oder Gemische der genannten Lösemittel verwendet werden;

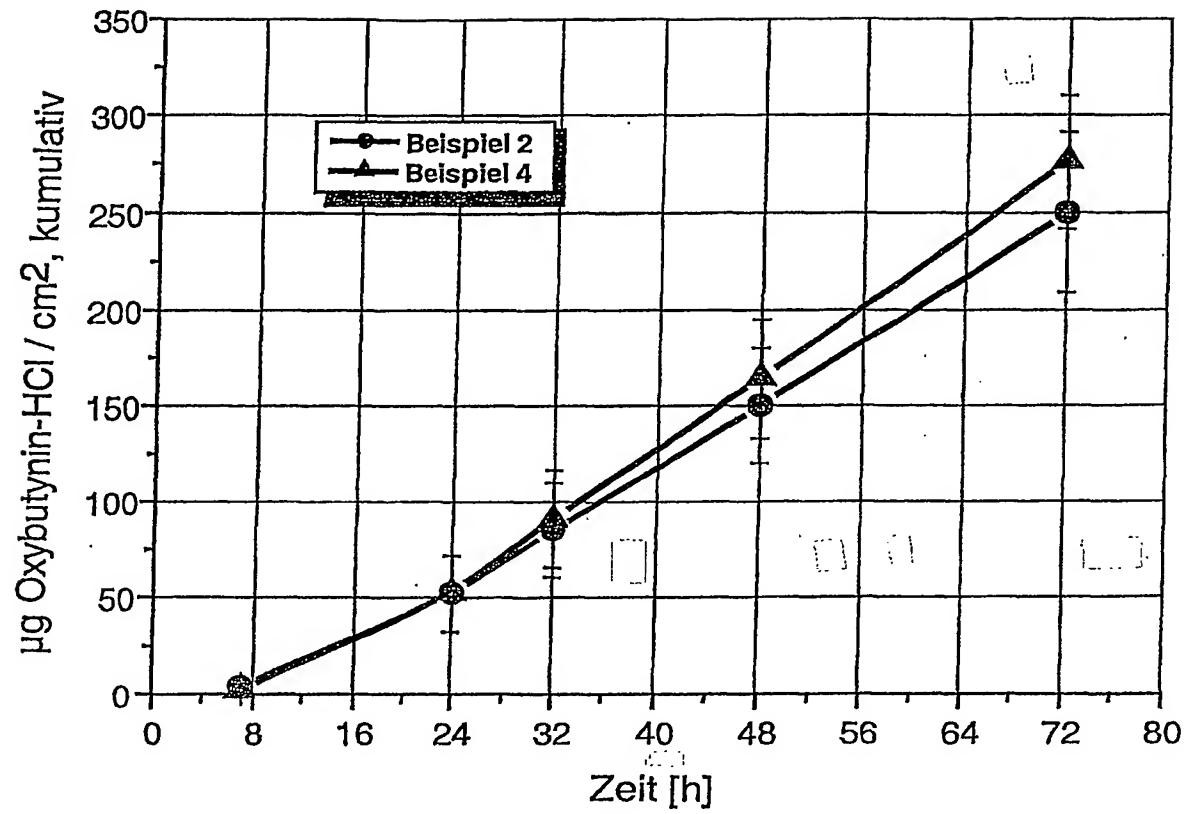
b) der Wirkstoff Oxybutynin-Base oder Oxybutynin-Hydrochlorid, gegebenenfalls in Kombination mit Desethyloxybutynin, der Polymerlösung der inneren Phase (2) beigemischt wird;

- c) die Polymerlösungen der inneren bzw. äußeren Phase miteinander unter Rühren vermischt werden, so daß eine stabile Emulsion erzeugt wird;
- d) die so erhaltene Emulsion auf eine Trägerfolie beschichtet und getrocknet wird.

1/3

Figur 1

Figur 2

Figur 3

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/70 A61L15/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61L A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 198 12 413 C (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH) 10 June 1999 (1999-06-10) cited in the application claims 1,3 ---	1-18
A	US 4 994 267 A (SABLOTSKY STEVEN) 19 February 1991 (1991-02-19) column 2, line 48-60 column 11, line 30-60 column 8, line 26-45 column 25, line 47,60-65 claim 1 ---	1-18
A	WO 99 32153 A (ALZA CORP) 1 July 1999 (1999-07-01) claims 7,15; table 4A ---	1-18
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 June 2002

Date of mailing of the international search report

24/06/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Blott, C

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 25923 A (KOREA RES INST CHEM TECH ;YUK SOONHONG (KR); CHO SUNHANG (KR); LEE) 29 August 1996 (1996-08-29) page 4, line 30 -page 5, line 8; claim 1; example 1 -----	1-18
A	WO 99 30694 A (MANTELLE JUAN ;DIXON TERESE A (US); NOVEN PHARMA (US)) 24 June 1999 (1999-06-24). example 1 -----	1-18